

ALESSANDRO FILIPPI

*Medico Generale, Responsabile Area  
Cardiovascolare, SIMG*

Recentemente è stata ammessa alla rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale (fascia A) una preparazione contenente acidi grassi polinsaturi (in sigla inglese PUFA).

Le indicazioni sono:

- a) ipertrigliceridemia: riduzione dei livelli elevati di trigliceridi quando la risposta alle diete e ad altre misure non farmacologiche da sole si sia dimostrata insufficiente (il trattamento deve essere sempre associato ad adeguato regime dietetico). Il dosaggio varia da 1 a 3 capsule al giorno;
- b) prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto miocardico: nei pazienti con pregresso infarto miocardico, in associazione ad altre misure terapeutiche quando appropriate, e indicato per ridurre la mortalità. Il dosaggio è di 1 capsula al giorno.

Anche se il prodotto era già in commercio da anni, l'introduzione in fascia A rappresenta, per il Medico Generale, il vero momento in cui il farmaco entra a far parte dell'armamentario terapeutico. Ci è sembrato quindi utile affrontare sinteticamente gli aspetti più rilevanti per l'uso di questo farmaco in Medicina Generale. In questo primo articolo si tratterà della prevenzione secondaria nel paziente con infarto miocardico e, almeno in parte, del problema della prevenzione della morte cardiaca improvvisa in soggetti non infartuati. In seguito tratteremo dell'impiego dei PUFA nell'ipertrigliceridemia.

## LE EVIDENZE DI EFFICACIA

Le evidenze circa l'utilità degli oli di pesce nella prevenzione cardiovascolare sono scaturite inizialmente da studi epidemiologici che, sia pur in modo non totalmente univoco, hanno indicato un minor rischio nei soggetti che consumavano maggiori quantitativi di pesce rispetto a chi ne consumava scarse quantità. Una revisione degli oltre 4.500 articoli sull'argomento esula dagli scopi di questo articolo e, soprattutto, dalle possibilità fisiche ed intellettuali dell'autore; sono però disponibili revisioni recenti<sup>1-3</sup> a cui si può fare utile riferimento. Un'ulteriore conferma sperimentale sull'utilità del consumo di pesce o di oli di pesce è venuta dallo studio DART<sup>4</sup> e dal Lyon Diet Heart Study<sup>5</sup>.

Le componenti di maggior interesse degli oli di pesce sono l'acido docosanoico (DHA) e l'acido eicosapentanoico (EPA). Non tutte le qualità di pesce offrono lo stesso contenuto di oli "protettivi" e, per questo motivo, non è possibile fornire una indicazione assoluta circa il quantitativo di pesce da consumarsi su base settimanale. In linea di massima vi è accordo sull'opportunità di consumare da 200 a 400 g a settimana di pesci "grassi".

Informazioni sul contenuto di Omega-3 nei diversi tipi di pesce sono disponibili sul sito <http://www.about-seafood.com/health/omega4.html>.

Dato che non per tutti è proponibile una dieta ricca di pesce, sono stati messi a punto preparati in capsule, ricchi di oli. La sperimentazione clinica di questi prodotti in prevenzione secondaria si basa quasi esclusivamente su uno studio italiano, il GISSI-Prevenzione<sup>6</sup> di cui consigliamo la lettura integrale. In sintesi, l'assunzione giornaliera di una capsula contenente circa 1 g di n3-PUFA (corrispondenti circa al consumo di 100 g di pesce "mediamente" grasso) in soggetti con infarto miocardico recente ha ridotto la mortalità, del 20-30% (le due cifre si riferiscono ai due tipi di analisi statistica effettuata). Buona parte dell'effetto positivo era dovuto alla riduzione della morte improvvisa. Per evitare un evento mortale l'NNT per un anno è risultato = 163 (ic 95% = 95-568), ovvero si debbono trattare 163 soggetti per un anno per evitare una morte<sup>7</sup>. L'aspetto più interessante riguarda la possibilità di ridurre le morti improvvise di origine cardiaca. Non è il caso di addentrarci qui nelle ipotesi avanzate per spiegare questo effetto, basti ricordare che il meccanismo per questo importante effetto dipende dalla capacità di questi

## L'effetto cardioprotettivo dei PUFA

I meccanismi proposti per l'effetto cardioprotettivo si focalizzano sull'effetto degli acidi grassi n-3, sul metabolismo degli ecosanoidi, sull'infiammazione, sulla beta-ossidazione, sulla disfunzione endoteliale, sulle citochine e fattori di crescita e sull'espressione genica delle molecole dell'adesione. In realtà nessuna di queste azioni sembra spiegare adeguatamente il beneficio degli n-3 PUFA. Una possibilità suggestiva è rappresentata da un effetto diretto a livello cardiaco sull'aritmogenesi. Gli acidi grassi n-3 possono modificare i canali Na<sup>+</sup> legandosi direttamente alle proteine del canale stesso prevenendo così la fibrillazione ventricolare indotta da ischemia e, conseguentemente, la morte improvvisa. Anche se questa è un'ipotesi attraente, vi possono essere anche altre modalità d'azione. Gli acidi grassi n-3 possono inibire la sintesi ed il rilascio delle citochine pro-infiammatorie quali il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) e l'interleuchina-1 e 2 (IL-1; IL-2) che sono rilasciate durante la fase precoce della malattia ischemica cardiaca. Queste citochine riducono la contrattilità miocardica, inducono un danno miocardico e incrementano la produzione di radicali liberi che, a loro volta, possono alterare la funzionalità del miocardio. Oltre a ciò gli acidi grassi n-3 possono aumentare il tono parasimpatico, producendo un aumento della variabilità della frequenza cardiaca e, di conseguenza, con conseguente protezione del miocardio nei confronti delle aritmie ventricolari. Un aumento del tono parasimpatico e dell'acetilcolina, il principale neurotrasmettitore vagale, riducono in modo significativo il rilascio di TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-18. L'esercizio aumenta il tono parasimpatico e la produzione di citochina antinfiammatoria IL-10, il che può spiegare l'effetto benefico dell'esercizio nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e del diabete mellito. Il TNF- $\alpha$  ha un'azione neurotossica, mentre gli acidi grassi n-3 sono potenti neuroprotettori e il cervello è ricco di questi acidi grassi. In base a ciò è stato anche ipotizzato che il meccanismo dell'azione cardioprotettiva e neuroprotettiva degli acidi grassi n-3 sia dovuto alla soppressione del TNF- $\alpha$  e della sintesi e rilascio delle IL, dalla modulazione della risposta antinfiammatoria ipotalamo-ipofisi-surrenali e dall'aumento del rilascio del neurotrasmettitore vagale acetilcolina. Appare quindi esistere una stretta interazione tra il sistema nervoso centrale, organi endocrini, citochine, esercizio fisico e acidi grassi n-3 <sup>9</sup>.

acidi grassi di stabilizzare direttamente da un punto di vista elettrico i miociti presenti nel cuore <sup>8</sup>.

### COSA DICONO LE LINEE GUIDA

L'aggiornamento 2001 di American Heart Association/American College of Cardiology <sup>10</sup> sulla prevenzione degli attacchi cardiaci e morte in soggetti con patologia aterosclerotica nota, non include gli Omega-3 tra i provvedimenti raccomandati.

Le linee guida europee 2001 sulla prevenzione della morte cardiaca improvvisa <sup>11</sup> indicano, nel postinfarto, con raccomandazione di classe I: ACE-inibitori (livello evidenza B), beta-bloccanti (livello evidenza A), farmaci antilipidemici (livello evidenza A); con raccomandazione di classe IIa: Omega-3 (livello evidenza B).

Le stesse linee guida, per i pazienti con scompenso cardiaco, indicano con raccomandazione di classe I: ACE-inibitori (livello di evidenza A), beta-bloccanti (livello di evidenza A), antialdosteronici (livello di evidenza B).

### COME UTILIZZARE IL FARMACO NELLA PRATICA DELLA MEDICINA GENERALE

Non solo il farmaco è efficace, ma le valutazioni di ordine farmaco-economico indicano che il rapporto costo/efficacia è paragonabile a quello di altri provvedimenti preventivi comunemente accettati <sup>12</sup>. A questo, punto il farmaco è stato ammesso alla rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale e le indicazioni della scheda tecnica sulla prevenzione nel postinfarto rispecchiano sostanzialmente i risultati del GISSI-Prevenzione:

il farmaco va utilizzato negli infartuati in aggiunta a tutti gli altri trattamenti preventivi già indicati dall'evidence based medicine (EBM): antiaggreganti piastrinici (o anticoagulanti orali se vi è l'indicazione), beta-bloccanti, ACE-inibitori, statine (vedi anche nota 13). Ricordiamo anche la raccomandazione di ridurre la pressione arteriosa a livelli inferiori a 140/90 mmHg (e oltre, in caso di scompenso cardiaco, diabete mellito,

Raccomandazione di classe I: esistono evidenze/consenso sull'utilità del provvedimento.

Raccomandazioni di classe IIa: esistono divergenze sull'utilità del provvedimento, ma il "peso" delle evidenze/opinioni è a favore del provvedimento.

Livello di evidenza A: evidenze da più trial randomizzati o metanalisi.

Livello di evidenza B: evidenze da un singolo trial randomizzato o da più trial non randomizzati.

danno renale) ed i livelli di colesterolo LDL sotto i valori di 100 mg/dl negli infartuati ad alto rischio e sotto i valori di 130 mg/dl in quelli a basso rischio (vedi nota 13 CUF).

Tutto ciò vuol dire che dobbiamo avere pazienti “perfettamente trattati” prima di prescrivere i PUFA? Certamente no: sappiamo che gli obiettivi proposti per il controllo pressorio e delle dislipidemie possono essere difficili da raggiungere in non pochi casi. Altrettanto certamente, però, si dovrà effettuare uno sforzo ragionevole nel tentare di controllare al meglio la PA e l'eventuale dislipidemia prima di prescrivere i PUFA.

“Il paziente dovrebbe già essere in terapia con tutti i farmaci sopra menzionati” vuol dire che si prescrivono i PUFA solo ai soggetti in politerapia “completa”? Anche questa volta la risposta è no: esistono intolleranze, controindicazioni e, soprattutto, la scelta preferenziale dei pazienti; oltre a ciò, come dimostrato dal GISSI-Prevenzione, i PUFA sono efficaci anche nei soggetti che non sono in terapia “completa” secondo le linee guida. Sicuramente, però, il medico ha l'imperativo etico di proporre in primo luogo le terapie già consolidate. Questo aspetto ha particolare rilevanza alla luce fatto che alcune raccomandazioni “consolidate” sono ancora largamente disattese, soprattutto nel campo del controllo della pressione arteriosa e delle dislipidemie.

### ALCUNI QUESITI SULL'USO DEI N-3 PUFA

- La terapia deve essere protratta a vita dopo l'infarto miocardico o è possibile sospenderla dopo alcuni anni?

- Vi è indicazione anche per i pazienti che hanno avuto infarto miocardico molti anni fa?
- Il vantaggio dimostrato negli studi si manifesta anche in chi consuma alte quantità ( $\geq 400$  g/settimana) di pesce “mediamente grasso”?
- In termini di vantaggio assoluto, vi sono differenze tra soggetti in “politerapia completa” rispetto a quelli che non assumevano tutti i farmaci teoricamente raccomandati dalle attuali linee guida sul postinfarto?
- Il farmaco è indicato anche nei soggetti con scompenso cardiaco avanzato, non inclusi nello studio GISSI-Prevenzione?
- Può essere utile superare il dosaggio di una capsula al di? Vedi box per le risposte.

### L'USO NEI SOGGETTI NON INFARTUATI

È ipotizzabile estendere l'uso dei PUFA anche a soggetti non infartuati, ma ad alto rischio CV? Il quesito è rilevante perché questi individui presentano sì un'incidenza di morte improvvisa più bassa rispetto agli infartuati, ma rappresentano anche una parte ben più ampia della popolazione. Per questo motivo vi sono più morti improvvise, in termini assoluti, tra i soggetti ad alto rischio che tra i soggetti infartuati. In assenza di studi che dimostrino l'efficacia di PUFA in questi pazienti, non è però attualmente ipotizzabile il loro uso in presenza del solo alto rischio. Anche di fronte ad una dimostrazione dell'effetto favorevole, considerazioni di ordine farmacoeconomico renderebbero assai improbabile la possibilità di estendere indiscriminatamente la terapia a tutti i soggetti ad alto rischio, dato che il numero di pazienti da trat-

### *Le risposte dell'esperto*

La terapia con n3-PUFA dovrebbe, in generale, essere protratta a vita, in assenza di dati che indichino con certezza una significativa riduzione del rischio di morte improvvisa col passare del tempo dall'evento acuto.

Per lo stesso motivo non vi sono ragioni per escludere dalla terapia i soggetti che hanno manifestato infarto miocardico da alcuni anni.

Sicuramente non saranno molti i soggetti che consumeranno regolarmente 400 g di pesce “grasso” tutte le settimane della loro vita. Anche per questi pazienti, come per quelli che avranno un consumo regolare, anche se minore, di pesce, il vantaggio della somministrazione di n3-PUFA rimane inalterato.

L'uso contemporaneo di tutte le terapie consigliate dalle linee guida nel paziente infartuato non è sicuramente agevole nella pratica clinica. Gli n-3-PUFA sembrano mantenere il loro effetto protettivo indipendentemente dalle combinazioni farmacologiche utilizzate.

Probabilmente gli n3-PUFA sono efficaci anche nello scompenso avanzato, ma in assenza di dati certi è opportuno attendere la conclusione degli studi in corso prima di fornire un'indicazione definitiva.

Il dosaggio scelto per il GISSI-Prevenzione sembra offrire gli stessi vantaggi di posologie più elevate, offrendo una semplicità posologica che può essere importante per la compliance del paziente. Al momento non vi sono motivi per ipotizzare l'uso di dosaggi maggiori.

Roberto Marchioli

Coordinatore della segreteria scientifica e organizzativa dello studio GISSI-Prevenzione

tare per salvare una vita risulterebbe molto più elevato di quanto necessario per i soggetti infartuati, con un rapporto costo/efficacia nettamente meno favorevole. Queste valutazioni potrebbero però cambiare radicalmente se fosse possibile selezionare in modo semplice ed affidabile i soggetti a maggior rischio di morte improvvisa.

### Lecture consigliate

- <sup>1</sup> Mori TA, Beilin LJ. *Long-chain omega 3 fatty acids, blood lipids and cardiovascular risk reduction*. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:11-7.
- <sup>2</sup> O'Keefe JH Jr, Harris WS. *From Inuit to implementation: omega-3 fatty acids come of age*. *Mayo Clin Proc* 2000;75:607-14.
- <sup>3</sup> de Lorgeril M, Salen P, Defaye P, Mabo P, Paillard F. *Dietary prevention of sudden cardiac death*. *Eur Heart J* 2002;23:277-85.
- <sup>4</sup> Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. *Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART)*. *Lancet* 1989;2:757-61.
- <sup>5</sup> DeLongeril M, Salen P, Martin JL, Moniaud I, Delaye J, Mamelle N. *Mediterranean diet, traditional risk factors and rate of cardiovascular complication after myocardial infarction: fina report of the Lyon Diet Heart Study*. *Circul* 1999;99:779-85.
- <sup>6</sup> *Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico*. *Lancet* 1999;354:447-55.
- <sup>7</sup> Marchioli R. *Trattamento con acidi grassi polinsaturi n-3 a catena lunga*

### CONCLUSIONI

I PUFA rappresentano uno strumento efficace per prevenire la morte nei soggetti infartuati. Il loro uso dovrebbe essere aggiuntivo rispetto alle terapie preventive già raccomandate delle linee guida.

*dopo infarto miocardico: risultati dello studio GISSI-Prevenzione*. *Eur Heart J* 2001;3(Suppl.D):23-35.

- <sup>8</sup> Leaf A. *Diet and sudden cardiac death*. *J Nutr Health Aging* 2001;5:173-8.
- <sup>9</sup> Das UN. *Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000;63:351-62.
- <sup>10</sup> Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al. *AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology*. *Circulation* 2001;104:1577-9.
- <sup>11</sup> Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. *Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J* 2001;22:1374-450.
- <sup>12</sup> Franzosi MG, Brunetti M, Marchioli R, Marfisi RM, Tognoni G, Valagussa F. *GISSI-Prevenzione Investigators. Cost-effectiveness analysis of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) after myocardial infarction: results from Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-Prevenzione Trial*. *Pharmacoeconomics* 2001;19:411-20.

### Gli Omega-3. Note dalla scheda tecnica

In commercio: Esapent<sup>®</sup>, Seacor<sup>®</sup>. Esteri etilici di acidi grassi polinsaturi con contenuto di acido eicosapentaenoico (EPA) e di acido docosapentaenoico (DHA) non inferiore all'85% ed in rapporto tra loro di 0,9-1,5.

#### Attività farmacologica

Una volta incorporato nei fosfolipidi di membrana, l'EPA fornito direttamente con il farmaco o formatosi dal DHA, compete con l'acido arachidonico come substrato di vari processi enzimatici delle piastrine, nell'endotelio e nei leucociti, dando luogo a un maggior rilassamento endoteliale, a una ridotta aggregabilità piastrinica e a un ridotto potenziale chemiotattico e proinfiammatorio, manifestando pertanto un effetto antiaterosclerotico e antitrombotico. L'EPA e il DHA, come altri acidi n-3 polinsaturi, manifestano, anche a basse dosi, un'azione antiaritmica, probabilmente tramite un diretto effetto stabilizzante sui cardiomiociti.

I favorevoli effetti cardiovascolari di EPA e DHA includono anche la riduzione dei livelli plasmatici di trigliceridi, di VLDL e di fibrinogeno e l'aumento della deformabilità eritrocitaria con conseguente riduzione della viscosità ematica.

#### Indicazioni e dosaggio

a) Ipertrigliceridemia: riduzione dei livelli elevati di trigliceridi quando la risposta alle diete e ad altre misure non farmacologiche da sole si sia dimostrata insufficiente (il trattamento deve essere sempre associato ad adeguato regime dietetico).

Il dosaggio varia da 1 a 3 capsule al dì.

b) Prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto miocardico: nei pazienti con pregresso infarto miocardico, in associazione ad altre misure terapeutiche quando appropriate, e indicato per ridurre la mortalità.

Il dosaggio è di 1 capsula al dì.

#### Interazioni

Non si conoscono incompatibilità con altri farmaci; il concomitante uso con anticoagulanti orali può determinare un modesto aumento del tempo di sanguinamento.